

Estensione della linfadenectomia nella chirurgia coloretale: problema aperto

G. LIGUORI, A. TUROLDI

Premessa

Il dibattito sull'estensione della linfadenectomia nella terapia chirurgica del cancro del colon e del retto è ancora aperto malgrado l'argomento sia oggetto di discussione ormai da molti anni.

Attualmente, mentre da un lato con l'introduzione del concetto di linfonodo sentinella e della chirurgia radio-immunoguidata si stanno valutando le possibilità di limitare l'estensione di una linfadenectomia non necessaria e le complicanze ad essa inevitabilmente legate, dall'altra sono ancora molte, soprattutto da parte degli autori giapponesi e principalmente per il cancro del retto, le casistiche che riportano risultati oncologici favorevoli nelle dissezioni linfonodali molto estese soprattutto in senso laterale lungo i vasi ipogastrici. Queste estese dissezioni linfonodali sono gravate da un'alta incidenza di turbe della funzione vescicale e sessuale (rispettivamente dell'ordine del 70% e del 90% dei casi) (9-11). Da notare, inoltre, che anche i vantaggi oncologici di tale tipo di linfadenectomia non sono stati confermati da tutti gli autori che hanno analizzato la loro esperienza e alcuni di essi sostengono che la presenza di metastasi nei linfonodi "laterali" sarebbe un segno di malattia sistemica e quindi non più influenzabile dall'estensione dell'exeresi linfonodale (8). Oggetto di discussione è anche l'estensione in senso "assiale" della linfadenectomia e cioè il livello entro il quale deve essere spinta l'asportazione dei linfonodi lungo il decorso dei vasi colici. La questione non è certo di poco conto, in quanto il livello della linfadenectomia può condizionare da un lato l'entità della resezione intestinale e dall'altro i tempi chirurgici e la morbidità/mortalità operatorie. I vantaggi teorici di una linfadenectomia più estesa sono rappresentati da una migliore stadiazione del paziente e, se l'asportazione comprende anche linfonodi metastatici, si può ipotizzare un miglioramento del risultato oncologico. Entrambi questi ipotetici vantaggi richiedono tuttora una verifica clinica e sono messi in dubbio da molti autori.

Per quanto riguarda la modalità tecnica dell'esecuzione della linfadenectomia è stata proposta, da un lato, la legatura vasale alta (*High ligation*), intendendo con questo termine per il colon destro la sezione dell'arteria colica destra e di quella media alla loro origine dalla mesenterica superiore e per il colon sinistro/retto la sezione dell'arteria mesenterica inferiore alla sua origine dall'aorta. D'altro lato, alcuni autori ritengono invece sufficiente una linfadenectomia più limitata, con parallela sezione dei vasi in posizione più distale (*low ligation*). Questa corrisponderebbe: per il colon destro, alla legatura dei vasi colici in prossimità della loro biforcazione a formare le arcate vascolari; per il colon sinistro/sigma alla legatura e sezione della sola arteria colica sinistra; per il retto alla sezione dell'arteria mesenterica inferiore dopo l'origine della colica sinistra. È chiaro che questo secondo tipo di approccio vascolare, a meno che non si proceda alla "scheletrizzazione" fino alla sua origine del vaso risparmiato, non garantisce l'asportazione completa e parallela anche del tessuto cellulolinfatico posto all'origine dei vasi principali (linfonodi centra-

li). Esistono peraltro anche alcune esperienze dove la linfadenectomia per il cancro del retto/sigma è stata estesa a tutti i linfonodi inter aorto-cavali fino alla vena renale e per le neoplasie del colon destro ai linfonodi retro-pancreatici. È evidente che entrambi questi approcci sono risultati gravati da una più elevata incidenza di complicanze e che pertanto devono essere riservati a casi selezionati.

Allo scopo di apportare un contributo a questa discussione abbiamo sottoposto a revisione la nostra casistica di interventi curativi per cancro del colon e del retto nella quale la linfadenectomia in senso assiale è stata di principio "alta", ma che comprende anche un numero più limitato di pazienti nei quali abbiamo eseguito una linfadenectomia "bassa".

Pazienti e metodi

Nell'Istituto di Clinica Chirurgica dell'Università degli Studi di Trieste dal 1980 al 2003 sono stati sottoposti ad intervento chirurgico per neoplasia colo-rettale con finalità curativa 642 pazienti, 366 maschi e 276 femmine (range 18-94 anni; età media 67,4 anni).

L'intervento è stato considerato curativo ogniqualvolta ha consentito la completa asportazione della neoplasia e di eventuali ripetizioni linfonodali senza apparente residuo tumorale (R0). Per le neoplasie localmente avanzate, in quanto infiltranti le strutture attigue (T4), l'intervento è stato considerato curativo solo quando ha comportato l'asportazione completa, in blocco, con adeguato margine di sicurezza, sia della neoplasia con le sue vie di drenaggio linfatico che della struttura attigua infiltrata.

La neoplasia era localizzata nel colon destro in 123 casi, nel trasverso in 40 casi, nel discendente in 49 casi, nel sigma/retto alto in 215 casi, nel retto medio/basso sottoperitoneale in 196 casi. I restanti 19 casi erano tumori a localizzazione multipla.

Sono state eseguite 135 emicolectomie destre, 16 resezioni del trasverso, 48 emicolectomie sinistre, 50 resezioni segmentarie, 305 resezioni retto-coliche anteriori, 20 resezioni retto-coliche secondo Hartmann, 59 amputazioni addomino-perineali secondo Miles ed infine 9 colectomie totali con anastomosi ileo-rettale. Nelle neoplasie del retto attualmente riteniamo sufficiente un margine di sezione distale di 2 centimetri rispetto al margine apparente del tumore. Sia per i tumori del retto basso che di quello medio asportiamo il mesoretto in toto. La scelta fra resezione ed amputazione è stata condizionata unicamente dalla possibilità tecnica di eseguire un'anastomosi coloretale o colo anale rispettando i margini di sicurezza oncologica; non abbiamo invece tenuto conto, a tal fine, né dello stadio della neoplasia, né delle sue dimensioni e caratteristiche biologiche. Subito dopo l'intervento sono state attentamente valutate sul pezzo operatorio le dimensioni della neoplasia, la sua forma e il margine di sezione distale e sono stati ricercati i linfonodi, che sono stati poi inviati all'anatomopatologo distinti in marginali o linfonodi di 1° livello (quando posti a meno di 5 centimetri dal limite apparente del tumore), intermedi o di 2° livello (quando localizzati lungo i vasi mesenterici a più di 5 centimetri dal tumore) e centrali o di 3° livello (quando posti all'origine dei vasi mesenterici inferiori o in sede inter-aorto-cavale). Nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico con finalità curativa, indipendentemente dal tipo di exeresi colica effettuata, di principio eseguiamo una linfadenectomia "alta" che comprende cioè anche i linfonodi centrali. Questi ultimi corrispondono, per le neoplasie del colon destro e del segmento destro del colon trasverso, ai linfonodi disposti all'origine dei vasi colici destri dall'arteria mesenterica superiore e, per le neoplasie del colon sinistro, del retto e del terzo distale del trasverso, a quelli disposti all'origine dell'arteria mesenterica inferiore. Solo in 64 pazienti con rischio operatorio molto aumentato, in rapporto anche con la situazione locale, ci si è limitati ad una exeresi dei linfonodi marginali associata o non all'exeresi dei linfonodi intermedi.

Abbiamo voluto verificare se la possibilità di confermare istologicamente la situazione oncologica di una determinata stazione linfonodale poteva assumere un significato prognostico (alla pari di quanto sembra attualmente emergere per il numero totale dei linfonodi rinvenuti sul pezzo operatorio) ma anche terapeutico (considerandolo il riscontro di almeno un linfonodo per stazione come parametro minimo di qualità per confermare la correttezza della linfadenectomia per quella stazione). In quest'ottica abbiamo quindi rivalutato tutti i nostri pazienti classificando la dissezione linfonodale non in base al livello di linfadenectomia dichiarato dal chirurgo alla fine dell'intervento, ma a quello dimostrato dal riscontro istologico di linfonodi. Abbiamo quindi definito come D3 i pazienti nei quali erano disponibili i dati istologici relativi anche ai linfonodi centrali, D2 quando presenti dati relativi alle stazioni linfonodali intermedie, D1 in quelli in cui avevamo a disposizione i soli linfonodi marginali. I pazienti con "salto" di una stazione linfonodale sono stati inseriti nel gruppo relativo al tipo di dissezione linfonodale più alto (sempre se confermato da esame istologico). Secondo tale schema, 427 pazienti rientravano nel gruppo D3, 123 in quello D2 e 92 nei D1.

Tutti i pazienti sottoposti ad exeresi curativa per neoplasia colo-rettale sono stati sottoposti ad uno stretto follow-up prospettico con controllo clinico, laboratoristico (CEA, funzionalità epatica, emocromo) e strumentale (ecotomografia epatica, Rx torace) ogni 6 mesi per i primi 3 anni e quindi a scadenza annuale fino a 5 anni. Dopo il quinto anno ci si è invece limitati ad un controllo clinico e alla determinazione del CEA a scadenza annuale. Tutti i pazienti sono stati inoltre sottoposti ad una prima colonscopia 6 mesi dopo l'intervento e quindi a scadenza variabile (da 6 mesi a 3 anni) a seconda dell'obiettività endoscopica. La diagnosi di recidiva locale è stata formulata non solo in base alla diagnostica strumentale, ma anche al riscontro autoptico nei pazienti deceduti. La *cause-specific survival* (sopravvivenza C.S.) e la *disease-free survival* (Sopravvivenza DF), che sono gli *end-points* principali del nostro studio, sono state calcolate con la metodica attuariale di Kaplan-Meier. Il log-rank test è stato utilizzato per comparare le curve e la regressione di Cox è stata utilizzata come analisi multivariata. Tutti gli studi statistici sono stati effettuati con il programma computerizzato SPSS.

Risultati

Nella serie di pazienti inseriti nel nostro studio (Tab. 1) il livello di linfadenectomia è risultato correlato in modo statisticamente significativo al rischio operatorio valutato secondo la classi proposte dalla ASA (*American Society of Anesthesiology*).

Anche il T della neoplasia, nella nostra esperienza, sembra aver condizionato il tipo di dissezione linfonodale eseguito: infatti, nelle neoplasie T1 e T4 è risultato maggiore il ricorso a linfadenectomie dei linfonodi marginali e intermedi (Tab. 2).

Lo stadio di malattia, valutato secondo la classificazione di Astler–Coller, non ha condizionato in alcun modo il livello della linfadenectomia eseguita (Tab. 3).

Neanche le altre caratteristiche della neoplasia, quali il *grading* e il diametro, sono risultate determinanti per la scelta del livello di linfadenectomia (Tab. 4).

Fra i pazienti sottoposti ad una linfadenectomia D3 e con metastasi ai linfonodi centrali, si è potuto documentare con frequenza significativa il “salto” di una stazione linfonodale (intermedia o marginale) che risultava o negativa o non valutabile per mancato riscontro istologico di linfonodi (situazione quest’ultima più frequente). Così nei 36 pazienti con metastasi nei linfonodi centrali il salto dei soli linfonodi marginali si è verificato 18 volte (50%), mentre il salto isolato degli intermedi 20 volte (55,5%). Il coinvolgimento diretto dei soli linfonodi centrali si è verificato in 6 casi (16,6%). Questi ultimi pazienti, 6/427 (1,4%), sarebbero stati quindi tutti sottostadiati qualora si fosse proceduto alla linfadenectomia dei soli linfonodi intermedi anziché di quelli centrali, rientrando erroneamente nel gruppo N0 anziché N3, mentre i 20 casi (4,6%) con salto isolato degli intermedi sarebbero stati erroneamente classificati (in rapporto al numero di metastasi linfonodali) N1-2 anziché N3. Per i 22 pazienti con metastasi nei linfonodi intermedi e con linfonodi centrali liberi, il salto dei linfonodi marginali si è verificato in 12 casi (54,5%). Pertanto, qualora si fosse proceduto ad una linfadenectomia limitata al 1° livello, la sottostadiazione complessiva (N0 anziché N+) sarebbe stata dell’8,5% (18+6+12=36/427).

TABELLA 1 - RAPPORTO FRA IL RISCHIO OPERATORIO E IL LIVELLO DI DISSEZIONE LINFONODALE.

	Livello linfadenectomia		
	standard (3 livelli) % (casi)	solo 1° e 2° livello % (casi)	solo 1° livello % (casi)
ASA 1	98,4 (249)	1,6 (4)	
ASA 2	94,5 (225)	4,2 (10)	1,3 (3)
ASA 3	72,5 (95)	17,6 (23)	9,9 (13)
ASA 4	45,0 (9)	15,0 (3)	40,8 (8)
Totali	578	40	24
		P=0,001	

TABELLA 2 - RAPPORTO FRA IL T DELLA NEOPLASIA E IL LIVELLO DI DISSEZIONE LINFONODALE.

	Livello linfadenectomia		
	standard (3 livelli) % (casi)	solo 1° e 2° livello % (casi)	solo 1° livello % (casi)
T1	84,7 (39/46)	8,6 (4/46)	6,5 (3/46)
T2	93,5 (102/109)	4,6 (5/109)	1,8 (2/109)
T3	92,6 (378/408)	4,4 (18/408)	2,9 (12/408)
T4	74,6 (59/79)	16,4 (13/79)	8,9 (7/79)
Totali	578	40	24
		P=0,0019	

TABELLA 3 - RAPPORTO FRA STADIO DELLA NEOPLASIA E LIVELLO DI LINFADENECTOMIA.

<i>Linfadenectomia</i>	<i>Astler - Collier casi (%)</i>				
	<i>A</i>	<i>B1</i>	<i>B2</i>	<i>C1</i>	<i>C2</i>
Standard	36 (6,2)	64 (11,0)	310 (53,1)	10 (1,7)	160 (27,6)
1° e 2° livello	4 (10,0)	2 (5,0)	22 (55,0)	2 (5,0)	10 (25,0)
Solo 1° livello	3 (12,5)	1 (4,2)	13 (54,2)	0	7 (29,2)
Totali	43	67	343	12	177
			<i>P=0,82977</i>		

TABELLA 4 - RAPPORTO FRA IL LIVELLO DELLA LINFADENECTOMIA E IL GRADING DELLA NEOPLASIA.

<i>Linfadenectomia</i>	<i>Diametro</i>		<i>Grading</i>		
	<i><5</i>	<i>>5</i>	<i>G1</i>	<i>G2</i>	<i>G3</i>
Standard	90,2%	87,0%	240 (48,9%)	203 (41,3%)	48 (9,8%)
1° e 2° livello	5,0%	9,3%	19 (51,4%)	15 (40,5%)	3 (8,1%)
Solo 1° livello	4,7%	3,7%	6 (35,3%)	7 (41,2%)	4 (23,5%)
Totali	379	162	265	225	55
		<i>P=0,1599</i>		<i>P=0,41977</i>	

TABELLA 5 - COMPLICANZE IMMEDIATE IN RAPPORTO AL LIVELLO DI LINFADENECTOMIA.

<i>Livello linfadenectomia</i>	<i>Mortalità %</i>		<i>Morbilità %</i>	
	<i>globale</i>	<i>specifica</i>	<i>globale</i>	<i>specifica</i>
Standard	3,8	0,7	31,7	24,0
1° e 2° livello	2,5	0	35,0	25,0
Solo 1° livello	4,2	0	33,3	17,2
<i>P</i>	0,9093	0,9648	0,9014	0,14119

Per quanto riguarda i risultati immediati, la mortalità operatoria, globalmente considerata, è stata di 24 casi (3,4%), mentre quella specifica dello 0,6 %. Più in dettaglio, in rapporto al rischio operatorio la mortalità globale è stata dell'1,2% nei pazienti ASA 1, del 3,8% negli ASA 2, dell'8,4% negli ASA 3 e del 5 % negli ASA 4 ($P=0,00557$). La morbidità operatoria globale, prendendo in considerazione tutte le complicanze anche se poco rilevanti dal punto di vista clinico (cistiti, broncopolmoniti, tromboflebiti, piccole suppurazioni della ferita, fistole anastomotiche asintomatiche, etc.), è stata del 32%, quella specifica del 23,8%. Il rapporto riscontrato tra morbidità, mortalità e livello di linfadenectomia eseguita viene riportato nella Tabella 5.

L'incidenza globale delle recidive locoregionali è stata del 9,9% (61 casi). In rapporto al livel-

lo di dissezione linfonodale eseguita, è stata del 9,7% (54/557 casi) per la linfadenectomia standard, dell'11,3% (7/62 casi) per la linfadenectomia limitata al I e II livello ($P=0,8285$). Se valutata nei soli pazienti con presenza di metastasi linfonodali (Dukes C), ha interessato il 18,1% delle linfadenectomie standard (30/166 casi) contro il 22,4% (4/18 casi) dei pazienti con una linfadenectomia più limitata (di 1° e 2° livello o solo di 1° livello) ($P=0,6665$) (Tab. 6). Valutata in rapporto al parametro D, l'incidenza di recidive locali è risultata del 9,2% (38/414) nei pazienti D3, del 11,9% (14/118) nei pazienti D2 e del 10,1% (9/98) nei D1 ($P=0,29303$). Nei Dukes C, l'incidenza di recidive locali è risultata rispettivamente del 17,6% (21/119) nei D1, del 17,6% (6/34) nei D2 e del 23,3% (7/30) nei D1 ($P=0,76487$). L'incidenza delle recidive locali in base alla sede della neoplasia e al livello di linfadenectomia eseguita, viene riportata nella (Tab. 7). Questi dati risultano confrontabili in quanto non abbiamo registrato delle differenze significative nella distribuzione per stadio in rapporto alla sede della neoplasia e al livello di linfadenectomia eseguita (Tabb. 8 e 9).

La sopravvivenza CS a 5 anni è stata del 71,2% nei pazienti sottoposti a linfadenectomia estesa al livello centrale, del 59,5% in quelli sottoposti a linfadenectomia limitata al 2° livello e del 60,6% in quelle limitate al 1° livello [$P=(\text{Log-rank})0,1879$]. La curva di sopravvivenza C.S. in rapporto al livello di linfadenectomia e allo stadio di malattia viene riportata nelle Figure 1 e 2.

La sopravvivenza CS a 5 anni nei pazienti con neoplasie T4 è risultata del 49,2% in quelli sottoposti a linfadenectomia standard e del 30,3% in quelli sottoposti a linfadenectomia limitata al 1° e 2° livello ($P=0,1178$). La sopravvivenza CS sempre a 5 anni in rapporto alla sede e al livello di linfadenectomia viene riportata nella (Tab.10). La sopravvivenza CS attuariale a 5 anni è risultata del 75,0% nei D3, del 62,7% nei D2 e del 66,0 nei D1 ($P=0,0215$). Per i Dukes C rispettivamente del 60,1%, del 29,8% e del 44,2% ($P=0,0441$).

Per quanto riguarda l'intervallo libero da malattia (studiato sempre con la metodica attuariale) in rapporto al tipo di dissezione linfonodale, questo è stato a 5 anni del 68,1% per le D3, del 54,8% per le D2 e del 64,9% per le D1 ($P=0,05883$). La curva di sopravvivenza libera da malattia nei pazienti Dukes C, in rapporto al livello di linfadenectomia, viene riportato nella Figura 3.

Nei pazienti sottoposti a linfadenectomia standard, la sopravvivenza CS a 5 anni è stata del 78,6 % nei pazienti senza metastasi linfonodali, del 60,5% nei pazienti con coinvolgimento dei soli linfonodi marginali, del 37,3% quando erano coinvolti i linfonodi intermedi e del 32,7% quando coinvolti anche i linfonodi centrali ($P=0,0000$). La curva di sopravvivenza CS in rapporto alla sede di metastatizzazione linfonodale viene riportata nella Figura 4.

Da segnalare che 6 dei 29 pazienti (20,6%), operati prima del 1999 (quindi con un follow-up superiore a 5 anni) con interessamento dei linfonodi centrali e sottoposti a linfadenectomia standard, sono tuttora viventi 4 a 61 mesi, uno a 84 e 1 a 99 mesi. La sopravvivenza CS attuariale a 5 anni nei pazienti con "salto" della prima stazione linfonodale è stata del 40,7% e quindi del tutto comparabile con quella dei pazienti con metastasi ai linfonodi intermedi (37,3%).

Abbiamo quindi eseguito un'analisi multivariata secondo Cox, prendendo in considerazione

TABELLA 6 - INCIDENZA DELLE RECIDIVE LOCALI IN RAPPORTO AL LIVELLO DELLA LINFADENECTOMIA.

Linfadenectomia	Recidive locali			
	Totali		Dukes C	
	casi	%	casi	%
Standard	54	9,7	30	18,1
Limitata	7	11,3	4	22,4
Totali	61	9,9	34	18,5
	$P = 0,8285$		$P = 0,665$	

TABELLA 7 - INCIDENZA DELLE RECIDIVE LOCALI IN RAPPORTO ALLA SEDE DELLE NEOPLASIE E AL LIVELLO DI LINFADENECTOMIA.

<i>Linfoadenectomia</i>	<i>Recidive locali</i>									
	<i>colon destro</i>		<i>trasverso</i>		<i>discendente</i>		<i>sigma/retto alto</i>		<i>retto sottoperitoneale</i>	
	<i>casi</i>	<i>%</i>	<i>casi</i>	<i>%</i>	<i>casi</i>	<i>%</i>	<i>casi</i>	<i>%</i>	<i>casi</i>	<i>%</i>
Standard	8/110	7,3	3/32	9,4	3/39	7,7	11/77	6,2	28/181	15,5
1° e 2° livello	1/6	16,7	1/4	25,0	0/3	0,0	1/20	5,0	1/5	20,0
Solo 1° livello	1/4	25,9			1/6	16,7	1/13	7,7		
P	0,6931		0,34863		0,37646		0,9906		0,7829	

TABELLA 8 - DISTRIBUZIONE PER STADIO IN RAPPORTO ALLA SEDE DELLA NEOPLASIA.

<i>Stadio</i>	<i>Sede neoplasia</i>				
	<i>colon destro</i>	<i>trasverso</i>	<i>discendente</i>	<i>sigma/retto alto</i>	<i>retto sottoperitoneale</i>
<i>Dukes A</i>	10,0%	13,9%	8,3%	19,5%	24,7%
<i>Dukes B</i>	50,8%	61,1%	72,9%	52,9%	45,7%
<i>Dukes C</i>	39,2%	25%	18,8%	27,6%	28,5%
P= 0,33996					

TABELLA 9 - INCIDENZA PERCENTUALE DELLE NEOPLASIE IN STADIO AVANZATO (DUKES C) PER CIASCUN LIVELLO DI LINFADENECTOMIA.

<i>Linfoadenectomia</i>	<i>% neoplasie in stadio avanzato (Dukes C)</i>				
	<i>colon destro</i>	<i>trasverso</i>	<i>discendente</i>	<i>sigma/retto alto</i>	<i>retto sottoperitoneale</i>
Standard	39,5	25,0	15,4	27,7	28,7
1° e 2° livello	50,0	25,0	33,3	25,0	20,1
Solo 1° livello	25,0		33,3	30,8	
P	0,74473	0,78235	0,21500	0,95097	0,9272
P=0,3768					

come variabili indipendenti il livello di linfoadenectomia eseguito, il tipo della linfoadenectomia dopo conferma istologica (D1,2,3), lo stadio di malattia secondo Dukes, il T, il *grading* e il diametro (< 5 vs. > 5 centimetri) della neoplasia, che ci ha consentito di assegnare solo allo stadio di malattia, al T e al *grading* un significato prognostico indipendente per quanto riguarda la sopravvivenza CS: rispettivamente per lo stadio Sig. 0,0000; Exp (B) 1,3721; per il T Sig. 0,0008-Exp (B) 1,59; e per il *grading* Sig. 0,0100; Exp (B) 1,454. Il tipo di linfoadenectomia non ha valore indipendente.

Abbiamo ottenuto un analogo risultato anche in rapporto all' intervallo libero da neoplasia: stadio secondo Dukes [Sig. 0,0000; Exp (B) 2,14]; T [Sig. 0,0078; Exp(B) 1,47]; Grading [Sig. 0,0380; Exp (B) 1,21].

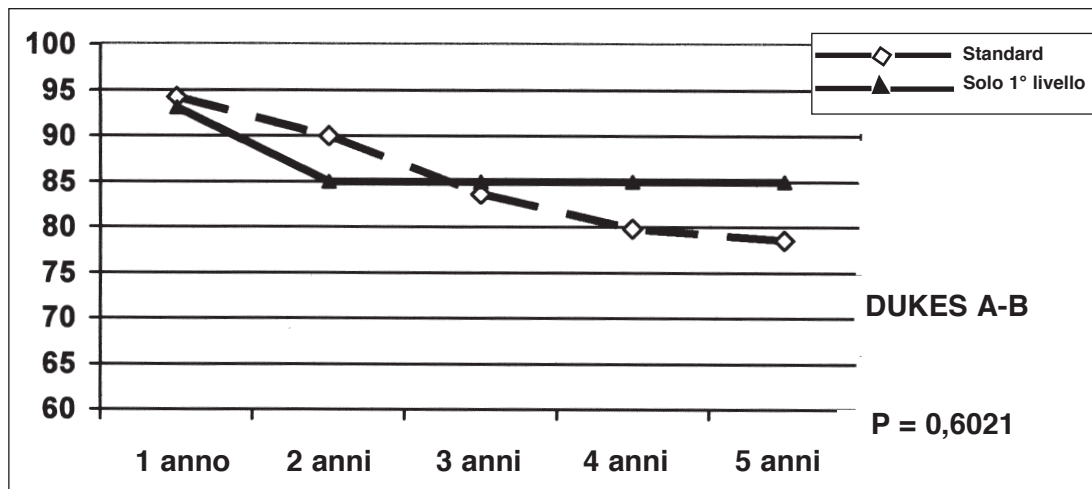


Fig. 1 - Sopravvivenza CS nei pazienti Dukes A-B in rapporto al livello di linfadenectomia eseguita.

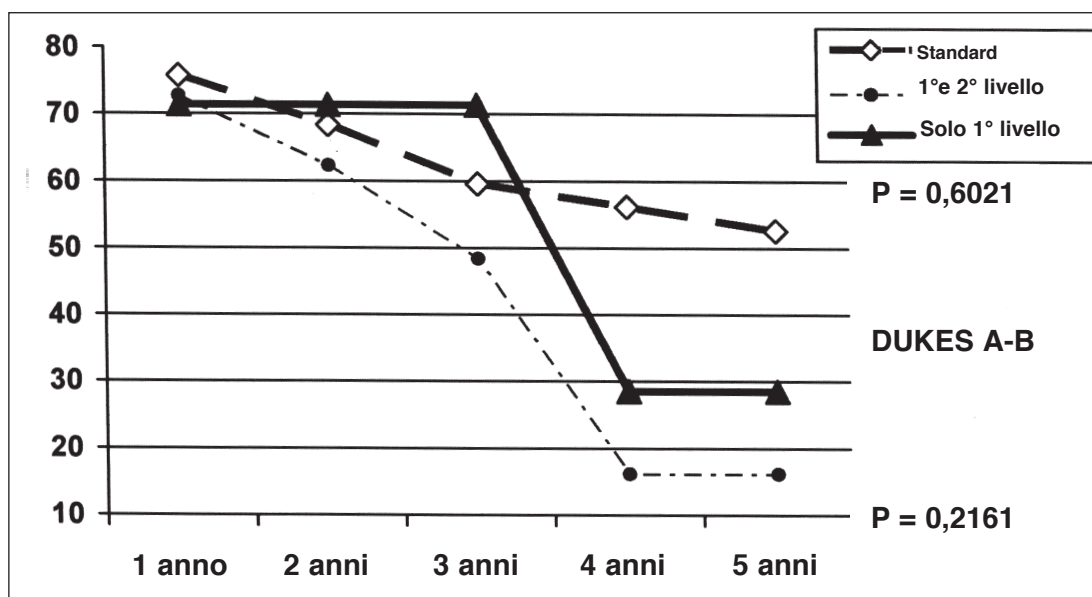


Fig. 2 - Sopravvivenza CS nei pazienti Dukes C in rapporto al livello di linfadenectomia eseguita.

Discussione

Nell'analisi dei risultati della linfadenectomia un punto cruciale è rappresentato dalla tecnica di ricerca dei linfonodi nel preparato chirurgico. Nella nostra casistica un chirurgo esperto ha proceduto ad un'accurata dissezione del mesocolon a fresco subito dopo l'intervento. Questa metodica viene considerata da diversi Autori (3, 4) più accurata della *fat clearance technique*. Riteniamo che solo sul preparato a fresco è possibile una corretta distinzione fra linfonodi marginali, intermedi e centrali.

La nostra esperienza, per quanto riguarda la dissezione linfonodale "assiale", è prevalentemente costituita da una linfadenectomia estesa all'origine dei vasi colici (centrali), ma in alcuni casi selezionati, in rapporto alle condizioni generali del paziente e alla situazione addominale, abbia-

TABELLA 10 - SOPRAVVIVENZA C S A 5 ANNI (%). IN RAPPORTO ALLA SEDE DELLA NEOPLASIA E AL LIVELLO DI LINFADENECTOMIA.

Linfadenectomia	Sede neoplasia				
	<i>colon destro</i>	<i>trasverso</i>	<i>discendente</i>	<i>sigma/retto alto</i>	<i>retto sottoperitoneale</i>
Standard	76,2%	78,3%	78,6%	78,9%	66,4%
1° e 2° livello	25,0%	33,3%	66,6%	68,1%	66,6%
Solo 1° livello	50,0%		30,0%	75,0%	60,95%
<i>P</i>	0,0493	0,1961	0,0812	0,6343	0,9551

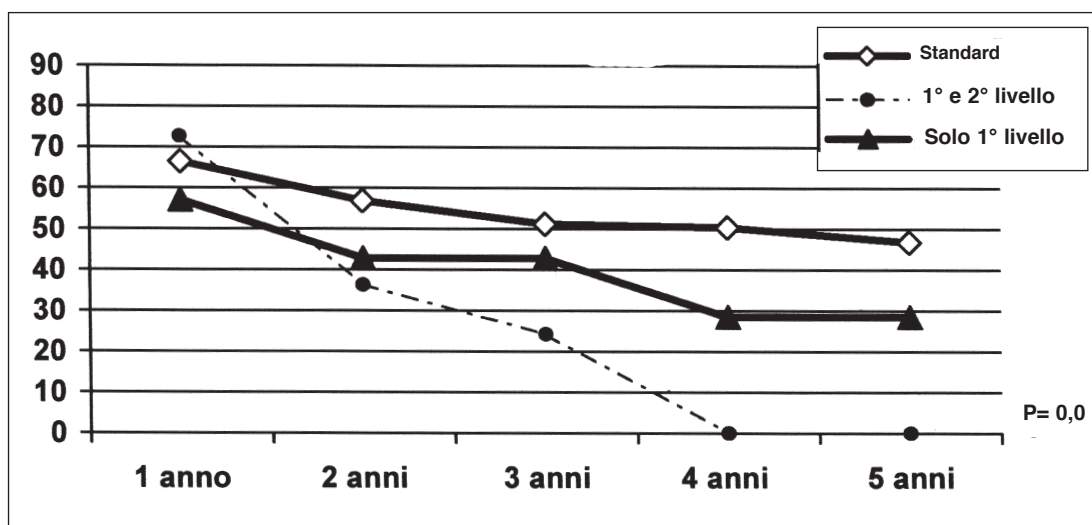


Fig. 3 - Sopravvivenza libera da malattia nei pazienti Dukes C in rapporto al livello di linfadenectomia.

mo eseguito anche linfadenectomie più limitate, estese ai soli linfonodi marginali o a quelli intermedi. I pazienti non sottoposti a linfadenectomia "standard" sono stati (Tab. 1) per lo più quelli con rischio operatorio più elevato: 1,6% degli ASA 1; 5,5% degli ASA 2; 27,4% degli ASA 3 e 55% degli ASA 4 ($P=0,000$).

Interessante è però notare come anche il T della neoplasia abbia, in qualche modo, condizionato l'estensione della linfadenectomia: nelle forme T1 e T4 è risultato infatti più frequente il ricorso a linfadenectomie limitate. La scelta del livello di linfadenectomia eseguito, come detto, è stata condizionata dal bilancio dei possibili vantaggi/svantaggi (principalmente impegno chirurgico) di una linfadenectomia estesa in rapporto alle condizioni generali del paziente e al T della neoplasia. Così, principalmente nei pazienti in condizioni generali scadute, si è preferito ricorrere a linfadenectomie di 1° e 2° livello, sia quando la neoplasia era molto superficiale (T1), e quindi con un basso rischio di diffusione linfonodale, che nelle forme T4, in quanto infiltranti le strutture attigue, dove già l'asportazione della neoplasia con la struttura attigua infiltrata comportava un importante trauma chirurgico. Nei pazienti in buone condizioni generali, invece, il ricorso a linfadenectomie limitate è risultato eccezionale anche per le neoplasie T1.

Per quanto riguarda lo stadio di malattia, nella nostra esperienza invece non abbiamo rilevato alcuna differenza significativa in rapporto al livello di linfadenectomia, e questo ci ha consentito un diretto confronto dei risultati oncologici fra i vari gruppi.

Analizzando per primo il significato prognostico della linfadenectomia, è interessante notare come il "salto" di una stazione linfonodale sia risultato relativamente frequente nella nostra esperienza e in particolare abbia coinvolto, per i linfonodi marginali, il 17,6% dei pazienti Dukes C

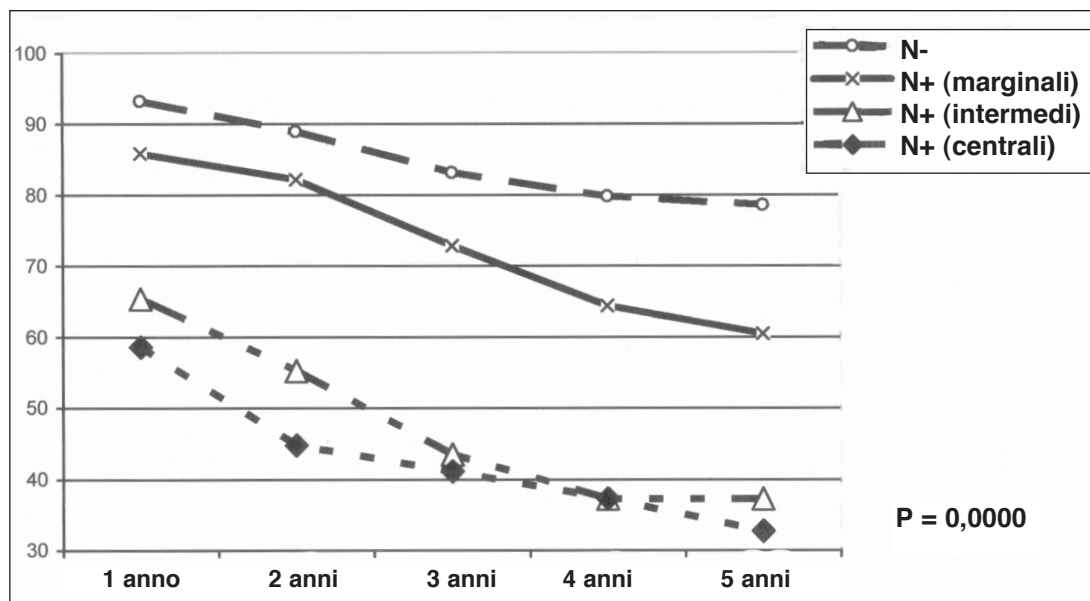


Fig. 4 - Curva di sopravvivenza CS in rapporto alla sede di metastatizzazione linfonodale.

sottoposti a linfadenectomia D3 (30 casi su 170). Siamo pertanto nei limiti di quanto riportato in letteratura dove le “skip metastases” vengono descritte nel 5-15% dei casi (9). Solo considerando il problema delle “skip metastases”, una linfadenectomia limitata ai linfonodi marginali avrebbe comportato, nella nostra esperienza, una sottostadiazione dell’8,5% dei pazienti erroneamente classificati Dukes B anziché C. In caso di una linfadenectomia estesa fino ai linfonodi intermedi la percentuale dei pazienti classificati N0 anziché N3 sarebbe stata dell’1,4%, a cui aggiungere un altro 4,6% dei pazienti definiti N1-2 anziché N3.

Per ridurre questo rischio di sottostadiazione oggi nel cancro del colon-retto viene raccomandato, come parametro minimo di qualità, il riscontro istologico di almeno 13 linfonodi per ogni pezzo operatorio. Il problema della sottostadiazione in caso di linfadenectomie limitate risulta pertanto da prendere in massima considerazione per i risvolti non solo prognostici ma anche terapeutici che può comportare. La linfadenectomia D3 con riscontro istologico di almeno 13 linfonodi risulta pertanto al momento attuale ancora il *gold standard* in termini di linfadenectomia nel cancro del colon-retto, almeno per quanto concerne la possibilità di una corretta stadiazione della malattia e ottimizzazione delle terapie adiuvanti.

Per quanto riguarda le complicanze legate all’intervento, possiamo osservare come non ci sia stata una differenza significativa nella morbidità e nella mortalità in rapporto al livello della linfadenectomia, e questo alla pari di quanto riportato da altri (2). La constatazione però che le linfadenectomie limitate sono state elettivamente riservate ai pazienti in condizioni generali scadute nei quali peraltro non abbiamo osservato maggiore incidenza di complicanze, deve sicuramente farci riflettere sul fatto che le dissezioni linfonodali più limitate, comportando un minore traumatismo tissutale, un minore impegno chirurgico e complessivamente anche una minore durata dell’intervento, risultano probabilmente più tollerate anche da pazienti in condizioni generali molto scadute.

Se valutiamo i risultati oncologici, possiamo osservare come l’incidenza delle recidive loco-regionali sia risultata maggiore nei pazienti sottoposti a linfadenectomia limitata rispetto a quelli sottoposti a linfadenectomia estesa ai linfonodi centrali (rispettivamente 9,7%, 10,3%, 13%; $P=0,97323$) e questo dato risulta ancora più evidente (anche se non in modo statisticamente significativo) se si limita l’analisi ai soli pazienti con metastasi linfonodali (18,1% per la linfadenectomia standard, 22,1% per la linfadenectomia limitata) in accordo a quanto riferito da altri (19).

Anche la sopravvivenza CS a 5 anni è risultata complessivamente migliore per i pazienti sottoposti a linfadenectomia standard, ma non in modo statisticamente significativo. Se si confrontano i soli pazienti con metastasi linfonodali, analogamente a quanto già osservato per le recidive locali, la differenza nella sopravvivenza CS a 5 anni sembra ancora maggiore, pur se sempre in

maniera non statisticamente significativa: nella standard è stata del 53% *versus* il 16,1% ed il 28,5% nei pazienti sottoposti rispettivamente a linfadenectomia dei linfonodi intermedi e a linfadenectomia dei soli linfonodi marginali. Anche questi dati sono in linea con quelli riportati da altri (2,19).

Particolarmente interessante a questo proposito è l'osservazione di Slanetz (19) che ha riscontrato un miglioramento della sopravvivenza CS a distanza con una linfadenectomia estesa nei pazienti Dukes C solo quando erano coinvolti meno di quattro linfonodi. Kawamura (12), invece, ha evidenziato un miglioramento della prognosi a distanza dopo linfadenectomia centrale solo nei pazienti con coinvolgimento dei linfonodi intermedi e centrali, ma non in quelli con coinvolgimento dei soli linfonodi marginali. Tutte queste esperienze sembrano quindi, in qualche modo, affermare il significato terapeutico di una linfadenectomia estesa ai linfonodi centrali che, chiaramente, si evidenzia solo nei pazienti con metastasi linfonodali.

Lo studio del St.Mark's Hospital, in cui si sono confrontati retrospettivamente 1370 pazienti sottoposti a legatura bassa *vs.* legatura alta dell'arteria mesenterica inferiore per il cancro del retto-sigma, non ha però evidenziato fra le due tecniche alcuna differenza significativa in termini di sopravvivenza a distanza (17). Risultati analoghi sono stati evidenziati anche da altri Autori (1,7,19,20), sempre analizzando però i pazienti in modo globale, indipendentemente dalla loro situazione linfonodale. Altri studi, per lo più retrospettivi, hanno invece evidenziato, principalmente nei pazienti Dukes B, risultati migliori dopo una linfadenectomia allargata, così come una correlazione fra la prognosi e il numero dei linfonodi rinvenuti/esaminati sul pezzo operatorio (5,13,18). Queste ultime segnalazioni farebbero supporre che l'estensione della linfadenectomia, così come il numero di linfonodi asportati, migliorino la prognosi soprattutto consentendo una più corretta stadiazione della malattia.

È peraltro esperienza comune come la prognosi sia strettamente legata, oltre che alla presenza anche alla sede di eventuali metastasi linfonodali con sopravvivenze, nella nostra esperienza, abbastanza vicine nei pazienti N0 e in quelli con metastasi ai linfonodi marginali, ma molto peggiori quando sono coinvolti i linfonodi intermedi e centrali. Proprio questa osservazione ha spinto alcuni Autori a considerare le metastasi ai linfonodi "centrali" alla pari delle metastasi sistemiche. Segnaliamo però che, nella nostra esperienza, anche in presenza di interessamento dei linfonodi centrali abbiamo osservato una sopravvivenza CS del 32,7% con ben 6 pazienti usciti vivi dal follow-up. Un'ulteriore riprova del significato terapeutico che può assumere una linfadenectomia "estesa" alle stazioni linfonodali centrali deriva, a nostro avviso, anche dall'analisi della sopravvivenza libera da malattia che è risultata migliore nei pazienti sottoposti a linfadenectomia estesa al terzo livello rispetto a quelli con linfadenectomia limitata al 1° e 2° livello e questo sia quando valutata globalmente (0,0588) sia nei soli pazienti N+ ($P=0,0124$).

Nella nostra esperienza è risultato inoltre interessante notare come si siano giovati maggiormente di una linfadenectomia standard i pazienti con neoplasie del colon destro/cieco rispetto a quelli degli altri settori. Per il colon destro, infatti, la sopravvivenza CS a 5 anni è risultata significativamente migliore nei pazienti con linfadenectomia standard ($P=0,0493$) rispetto a quelli con linfadenectomia limitata. È possibile che il diverso tipo di drenaggio linfatico esistente nei vari segmenti colici possa spiegare questo risultato: mentre nel sigma e nel retto il drenaggio linfatico converge rapidamente per raggiungere un'unica sede principale, "l'ascella abdominis", nei settori di destra del colon il drenaggio linfatico tende a divergere lungo il decorso dei vasi del colon destro e da qui poi al sistema dei linfatici retro-pancreatici. È probabile che, nella prima situazione, in molte più circostanze si possa ottenere una buona "toilette linfonodale" con una semplice linfadenectomia dei linfonodi intermedi, mentre nel colon destro solo con una accurata pulizia di tutti i linfonodi disposti lungo il margine destro della mesenterica superiore si può garantire una corretta linfadenectomia. Sono comunque necessari ulteriori studi per poter verificare queste osservazioni.

Nella nostra esperienza anche i pazienti con neoplasie localmente avanzate T4, e quindi con una possibile maggiore aggressività locale, hanno presentato una sopravvivenza CS a distanza migliore in quelli sottoposti a linfadenectomia estesa ai linfonodi centrali rispetto a quelli con linfadenectomia dei soli linfonodi marginali e intermedi (sia pure non in maniera statisticamente significativa). Anche questa osservazione tende a confermare il valore terapeutico dell'asportazione dei linfonodi centrali.

Molto interessante è stato infine il riscontro di una differenza significativa nella sopravvivenza

a distanza rispetto al tipo di linfadenectomia eseguita, sia quando valutata globalmente (a 5 anni del 75% nei D3, del 62,7% nei D2 e del 66,0 % nei D1; $P=0,0215$) che quando ristretta ai soli pazienti con metastasi linfonodali (60,1% nei D3, 29,8% nei D2 e 44,2% nei D1-; $P=0,0441$).

Partendo da queste osservazioni, si deve dedurre che la ricostruzione istologica della "mappa" della situazione linfonodale assuma nei pazienti con cancro del colon un preciso significato sia prognostico che terapeutico. È evidente che per ottenere questa mappa risulta indispensabile la collaborazione fra il chirurgo che fornisce il preparato chirurgico e l'anatomopatologo che lo analizza. La regressione di Cox, eseguita prendendo in considerazione come variabili indipendenti oltre al livello o al tipo di linfadenectomia anche lo stadio, il T, il *grading* e il diametro della neoplasia, non ha però consentito di assegnare alla linfadenectomia un significato prognostico indipendente, né per quanto riguarda la sopravvivenza a distanza né per la sopravvivenza libera da malattia.

Concludendo riteniamo che la linfadenectomia estesa ai linfonodi centrali rappresenti il livello ideale di dissezione linfonodale nel cancro del colon-retto, con significato non solo prognostico, in quanto la sola in grado di garantire una corretta stadiazione, ma anche terapeutico. Soltanto per il fenomeno delle "skip metastases", infatti, la linfadenectomia limitata ai linfonodi intermedi comporterebbe una sottostadiazione (N3/N0) dell'1,4% ed una linfadenectomia limitata ai linfonodi marginali dell'8,5%. Inoltre non possiamo sottovalutare la tendenza verso una migliore sopravvivenza a distanza ed una minore incidenza di recidive locali nei pazienti sottoposti a linfadenectomia standard rispetto a quelli sottoposti a linfadenectomia limitata, anche se le differenze non assumono valore statisticamente significativo. Da segnalare, inoltre, una sopravvivenza a 5 anni del 32,7% nei pazienti con metastasi ai linfonodi centrali dopo linfadenectomia estesa. Non abbiamo invece registrato differenze significative, sia nella morbidità che nella mortalità, in rapporto al tipo di linfadenectomia eseguita.

Per quanto riguarda la linfadenectomia standard, i vantaggi migliori in termini di sopravvivenza a distanza sono stati evidenziati nelle neoplasie del colon destro, nel quale viene quindi ipotizzata una diversa modalità di diffusione linfatica. Per il cancro del retto-sigma, la legatura alta dell'arteria mesenterica inferiore risulta spesso indispensabile anche dal punto di vista tecnico, per realizzare un'anastomosi *tension-free* e proprio per questo rappresenta oggi l'atteggiamento chirurgico più diffuso (6,14,15), anche se non unanimemente condiviso (19). Va sottolineato che questa è anche l'indicazione emersa nelle recenti linee guida riportate dal *Journal of the National Cancer Institute* (16).

Una parola definitiva per la valutazione dell'importanza prognostica e terapeutica di una linfadenectomia estesa potrà comunque venire pronunciata solo dopo standardizzazione delle metodiche chirurgiche ed anatomopatologiche, in particolare per quanto riguarda la modalità di ricerca e di analisi dei linfonodi, e dopo l'esecuzione di trial prospettici randomizzati.

Bibliografia

1. Adachi Y, Imomata M, Miyazaki N, Sato K, Shiraishi N, Kitano S. Distribution of lymph node metastasis and level of inferior mesenteric ligation in colorectal cancer. *J Clin Gastroenterol* 1998; 26: 179-82.
2. Bolognese A, Cardi A, Mutillo IA, Barbarossa, Bocchetti T, Valabrega S. Total mesorectal excision for surgical treatment of rectal cancer. *J Surg Oncol* 2000; 74: 21-23.
3. Brown HG, Luckasevich TM, Medich DS, Celebrizze JP, Jones SM. Efficacy of manual dissection of lymph nodes in colon cancer resections. *Mod Pathol* 2004; 17(4):402-6.
4. Bunt A, Hermans J, Van de Velde CJH, Sasako M, Hoefsloot AM, Fleuren G. Lymph node retrieval in a randomised trial on western-type versus Japanese-type surgery in gastric cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14:2289-94.
5. Caplin S, Cerottini JP, Bosman FT, et al. For patients with Dukes' B (TNM stage II) colorectal carcinoma, examination of six or fewer lymph node is related to poor prognosis. *Cancer* 1998; 15; 83 (4): 666-72.
6. Di Matteo G. Linfadenectomia nella chirurgia coloretale. *Archivio e Atti del 104° Congresso della Società Italiana di Chirurgia* Roma, 2002, vol. II, p.349.
7. Fazio S, Ciferri E, Giacchino P, Municino O, Rovida S, Bondanza GS, Gazzaniga GM. La resezione anteriore nel cancro del retto: il ruolo della linfadenectomia. Due esperienze chirurgiche a confronto. *Chirurgia Italiana* 2002; 54:649-657.
8. Gervasoni JE JR, Taneja C, Chung MA, Cady B: Biologic and clinical significance of lymphadenectomy. *Surg Clin North Am* 2000;80(6):1631-73.

9. Harnsberger JR, Vernava AM, Longo WE. Radical abdomino-pelvic lymphadenectomy: Historic perspective and current role in the surgical management of rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1994; 37:73-84.
10. Harris JR, Hellman S. Natural history of breast cancer. In: Harris JR, Lippmann ME, Morrow M, Diseases of the breast. Philadelphia, Lippincot-Raven 1996.
11. Heald RJ, et al. The rectal cancer. The Basingstoke experience of total mesorectal excision 1978-1997. *Arch Surg* 1998; 133:894-899.
12. Kawamura Y, Vmetani N, Sunami E. Effect oh high ligation on the long term results of patients with operable colon cancer, particularly those with limited nodal involvement. *Eur J Surg* 2000; 166:803-807.
13. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AR, et al. Colon cancer survival is associated with increasing number or lymph nodes removed. A secondary analysis of INT-0089. *ASCO* 2000;19-239a.
14. Leggeri A, Roseano M, Balani A, Turoldo A. Lumbaortic and iliac lymphadenectomy: what is the role today? *Dis Colon Rectum*1994; 37(suppl):s 54-61.
15. Leo E, Belli S, Andreola G, Gallino G, Bonfanti G, Ferro F, Zingaro E, Sirizzotti G, Civelli E, Valvo F, Gios M, Brunelli C. Total rectal resection and complete mesorectum excision followed by coloanal anastomosis as the optimal treatment for low rectal cancer: experience of the National Cancer Institute of Milano. *Ann Surg Oncol*2000; 7:125-32.
16. Nelson H, Petrelli N, Carlin A, Couture J, Fleshman J, Gillem J, Miedema B, Ota D, Sargent D. Guidelines 2000 for colon end rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 583-96.
17. Pezim ME, Nicholls RJ. Survival after high or low ligation of the inferior mesenteric artery during curative resection for rectal cancer. *Ann Surg* 2000; 729-33, 1984.
18. Prandi M, Lionetto R, Bini A, Francioni G, Accarpio G, Anfossi A, Ballario E, Becchi G, Bonilauri S, Carobbi A, Cavaliere P, Garcea D, Giuliani L, Morziani E, Mosca F, Mussa A, Pasqualini M, Poddie D, Toneti F, Zardo L, Rosso R. Prognostic evaluation of stage B colon cancer patients is improved by an adequate lymphadenectomy. Results of a secondary analysis of a large scale adjuvant trial. *Ann Surg* 2002; 235: 458-63.
19. Slanetz CA, Ggimson R. Effect of high and intermediate ligation on survival and recurrence rates following curative resection of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1997; 40:1205-1219.
20. Sueertes P, Ritchie JK, Phillips RKS. High versus low ligation of the inferior mesenteric artery in rectal cancer. *Br J Surg* 1990; 77: 618-21.

Commento

Avevamo invitato il Professor Liguori, a ragione della sua ottima esperienza nella chirurgia coloretta-
le e della Scuola che fa capo al Maestro Professor Aldo Leggeri, a redigere un editoriale. Egli l'ha volu-
to arricchire, e noi Lo ringraziamo, con la casistica della Clinica Chirurgica di Trieste. Ne è derivato
un importante documento sulla materia e noi, che l'avevamo richiesto, lo pubblichiamo cogliendone
la duplice natura di editoriale e di *learning article*.

Giorgio Di Matteo